

Gli inibitori delle diPeptidil peptidasi IV, gli analoghi recettoriali del GLP1, gli inibitori di SGLT2. Dalla prevenzione dell'ipoglicemia al ruolo nel dispendio energetico

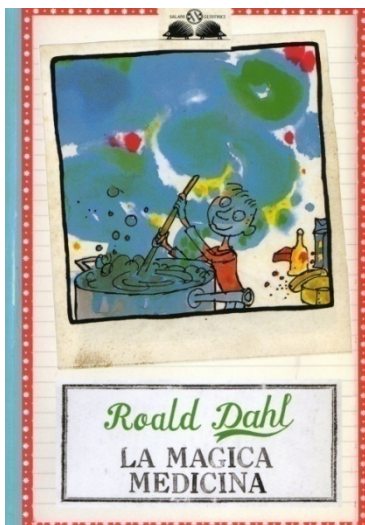
Agostino Gnasso

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università degli Studi Magna Græcia di Catanzaro*



Terapia del diabete mellito

Il farmaco ideale



- Garantire la normoglicemia, sia nel breve che nel lungo termine
- Evitare le ipoglicemie
- Avere un effetto favorevole sul rischio cardiovascolare
- Favorire la riduzione del peso corporeo
- Rendere semplice la gestione della malattia

Terapia del diabete mellito

La situazione reale

- **Il controllo glicemico tende a deteriorarsi nel tempo** (*fallimento secondario?*)
- **Ipoglicemie** (*soprattutto quando si cerca di intensificare il trattamento*)
- **Effetti cardiovascolari quanto meno dubbi**
- **Aumento del peso corporeo** (*più evidente con l'uso dell'insulina*)
- **Necessità di automonitoraggio frequente** (*indispensabile in caso di trattamento con insulina e secretagoghi*)

La prevalenza delle ipoglicemie in Italia nel Diabete Tipo 1 e 2

Tabella 1: Incidenza di ipoglicemia nel diabete di tipo 2 in Italia

Ipoglicemie	Popolazione Totale	In base al trattamento				
		Iporali – non secretagoghi	Iporali – secretagoghi	Basal-oral	Basal-bolus	Altri schemi
Severe	0.09	0.04	0.08	0.10	0.29	0.13
Sintomatiche totali	9.30	5.57	9.5	10.76	18.36	14.55
Sintomatiche diurne	7.18	3.58	8.05	9.0	14.41	10.97
Sintomatiche notturne	1.76	1.16	1.06	1.9	4.42	3.75

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno

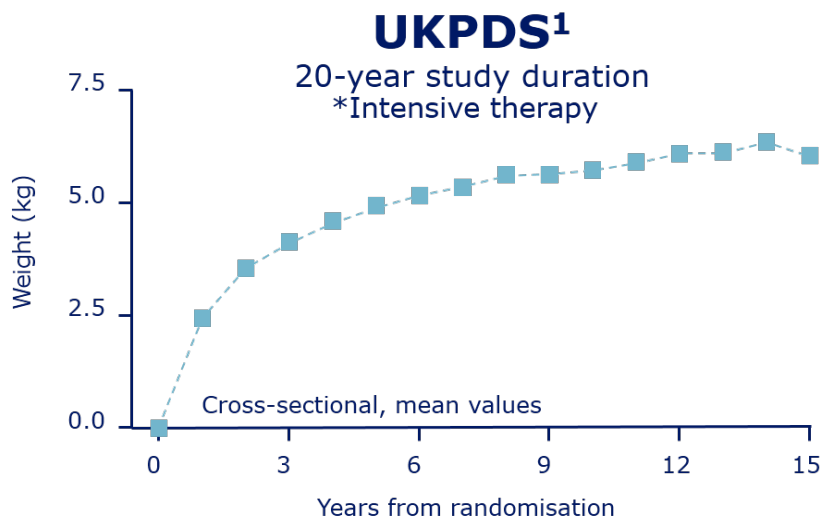
Tabella 1: Incidenza di ipoglicemia nel diabete di tipo 1 in Italia

Ipoglicemie	Popolazione Totale	In base al trattamento		
		microinfusore	basal:bolus	altri schemi
Severe	0.49	0.50	0.49	0.48
Sintomatiche totali	53.5	81.5	46.5	39.6
Sintomatiche diurne	33.9	40.1	33.8	25.1
Sintomatiche notturne	13.5	20.0	11.7	10.8

I dati sono espressi come numero di eventi per persona-anno

Il trattamento intensivo del DM2 determina incremento ponderale

- L'aumento di peso è stato osservato negli studi UKPDS, ACCORD, ADOPT e VADT in cui il trattamento è stato intensificato nel tempo



ACCORD²

7-year study duration

[†]Intensive therapy

- **28%** of patients who gained weight, gained **>10 kg**

VADT³

8-year study duration

[#]Intensive therapy

- Mean of **8.2 kg increase**

*Aim for intensive group (treated with either sulphonylurea or insulin): Fasting plasma glucose (FPG) <6 mmol/L

Aim for conventional group: best achievable FPG with diet alone, drugs added only if there were hyperglycaemic symptoms or FPG >15 mmol/L

1. Adapted from UKPDS 33. *Lancet* 1998;13:837–53
2. ACCORD Study Group. *NEJM* 2008;358:2545–59
3. Duckworth *et al.* *NEJM* 2009;360:129–39

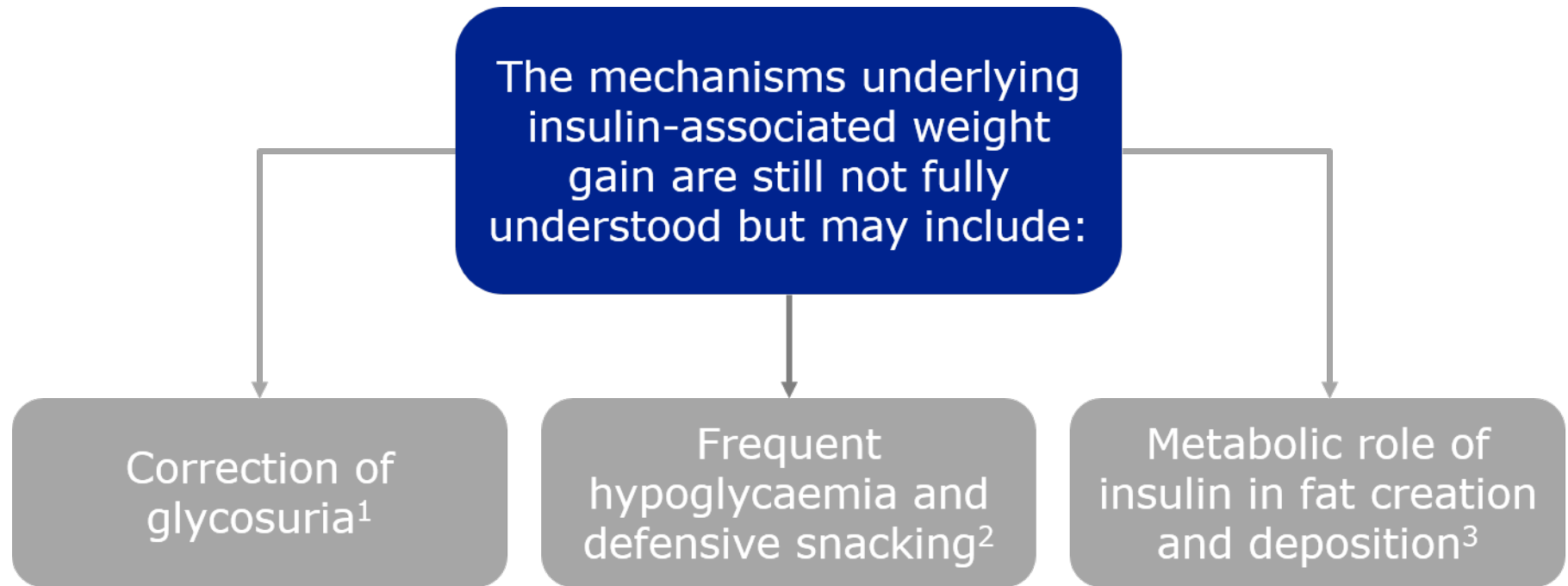
ADA/EASD Position Statement: Recommended second- and third-line therapies have differential effects on weight

Healthy eating, weight control, increased physical activity					
Metformin					
Initial drug monotherapy	SU	TZD	DPP-4 inhibitor	GLP-1RA	Insulin (usually basal)
Drug options for second- and third-line therapy					
Efficacy	High	High	Intermediate	High	Highest
Hypoglycaemia risk	Moderate	Low	Low	Low	High
Weight	Weight gain	Weight gain	Weight neutral	Weight loss	Weight gain

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione

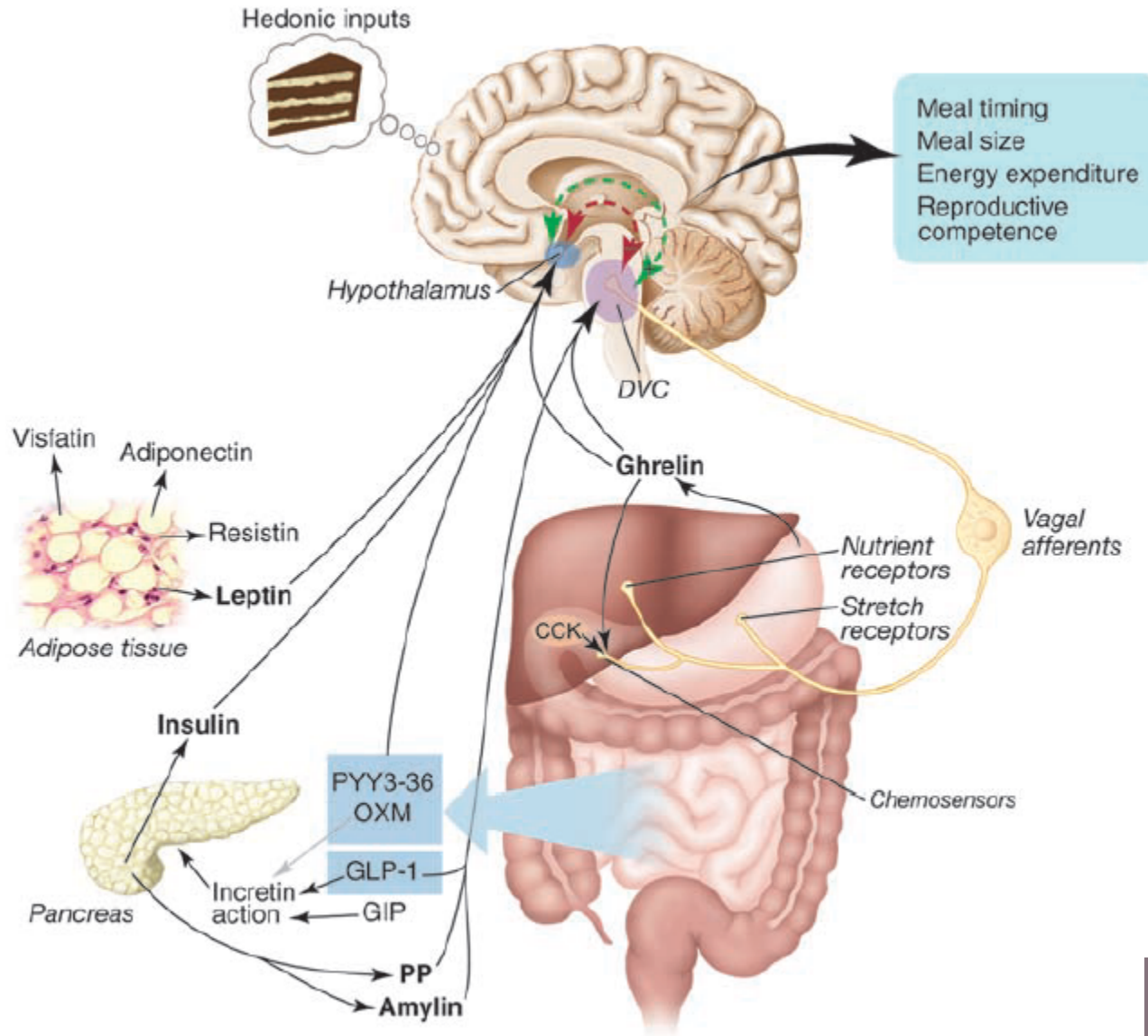
Adapted from Inzucchi *et al. Diabetes Care* 2012;35:1364–79

Perchè il trattamento insulinico causa aumento di peso?

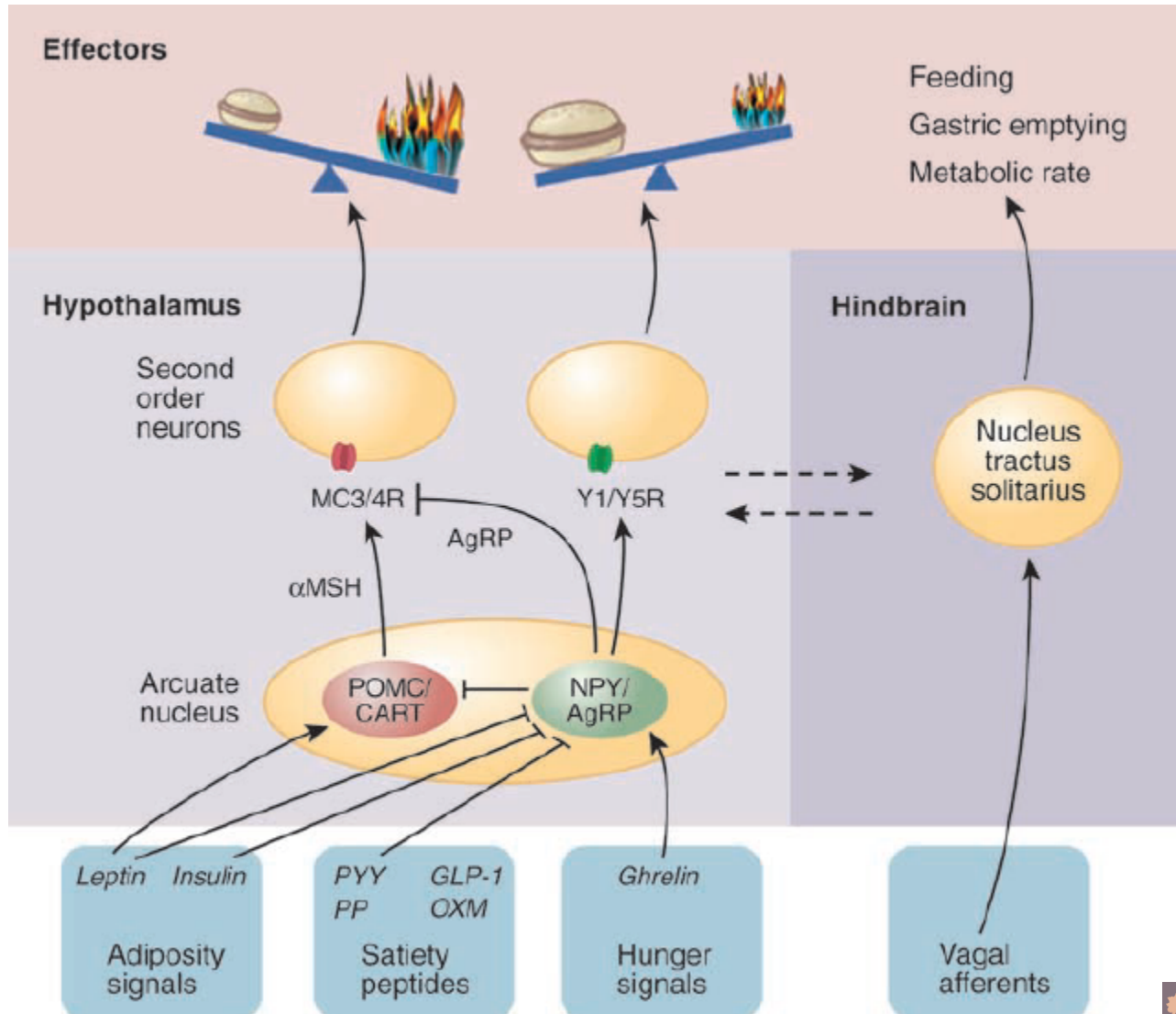


1. Bagg *et al. Diabetes Obes Metab* 2001;3:410–16
2. Strachan *et al. Physiol Behav* 2004;80:675–82
3. Kersten *et al. EMBO Rep* 2001;2:282–6

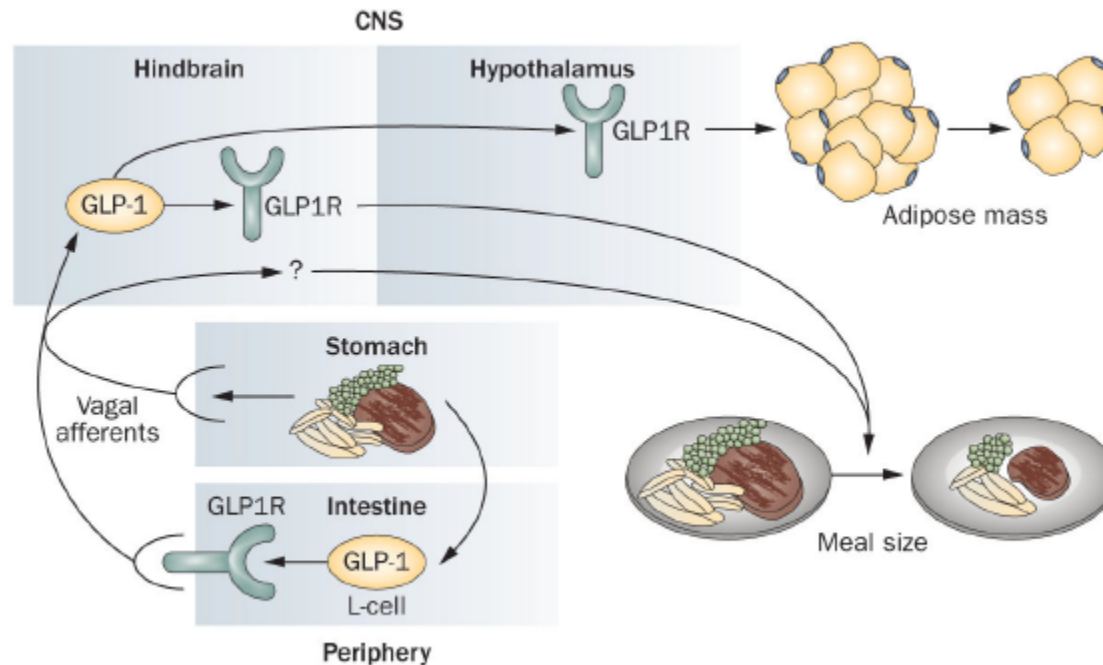
Regolazione dell'introito di cibo e della spesa energetica



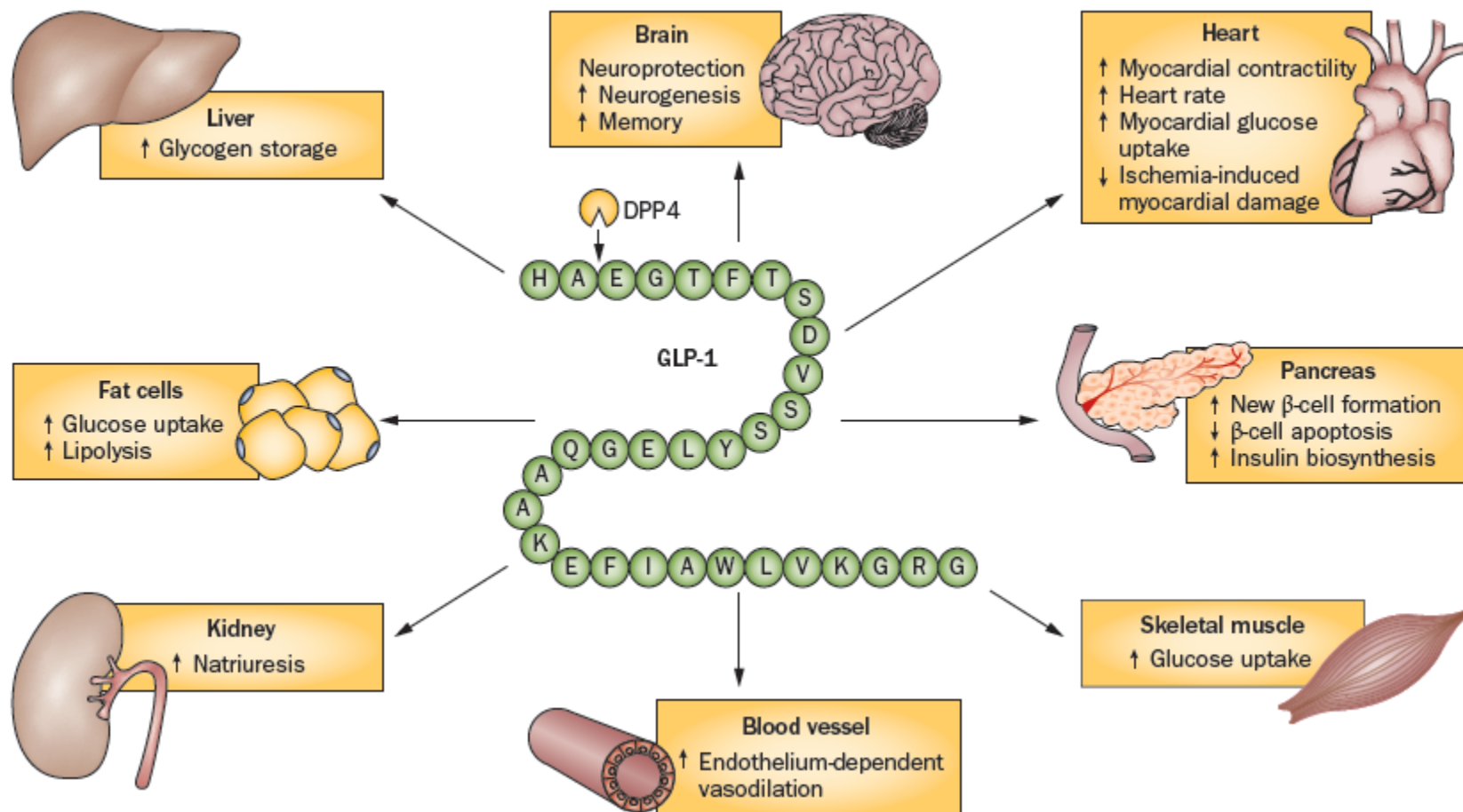
Regolazione dell'introito di cibo e della spesa energetica



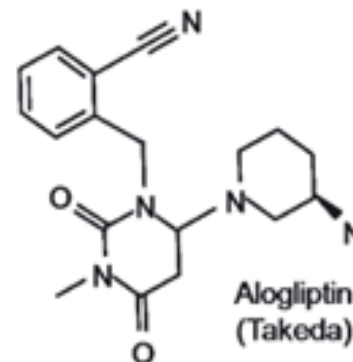
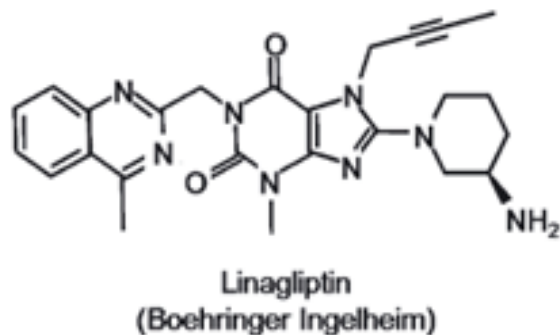
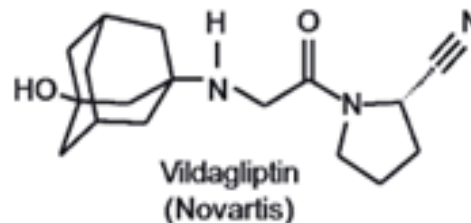
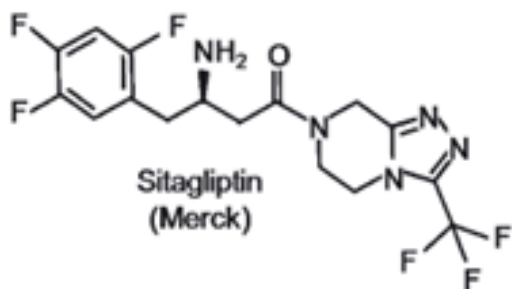
Regolazione dell'introito di cibo e della spesa energetica



Agonisti del recettore per GLP-1 nel trattamento del DM2

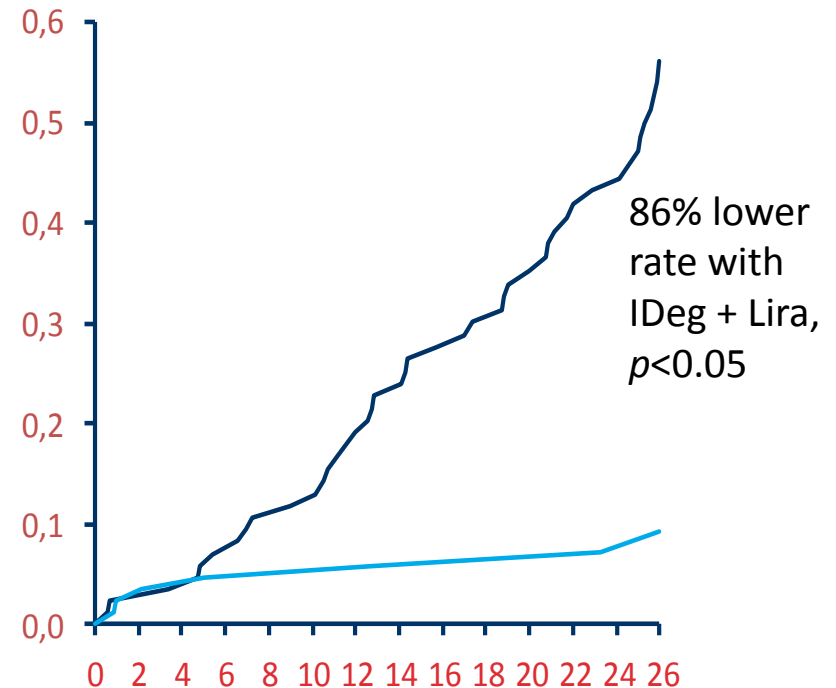
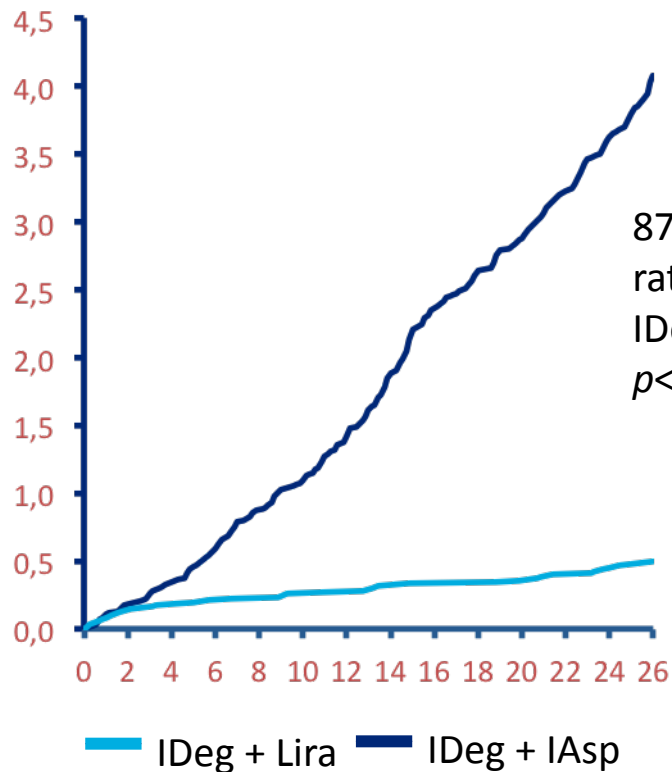


Inibitori delle di-Peptidil peptidasi IV



Deacon CF. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 7–18, 2011

A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: LIRAGLUTIDE ADD-ON)



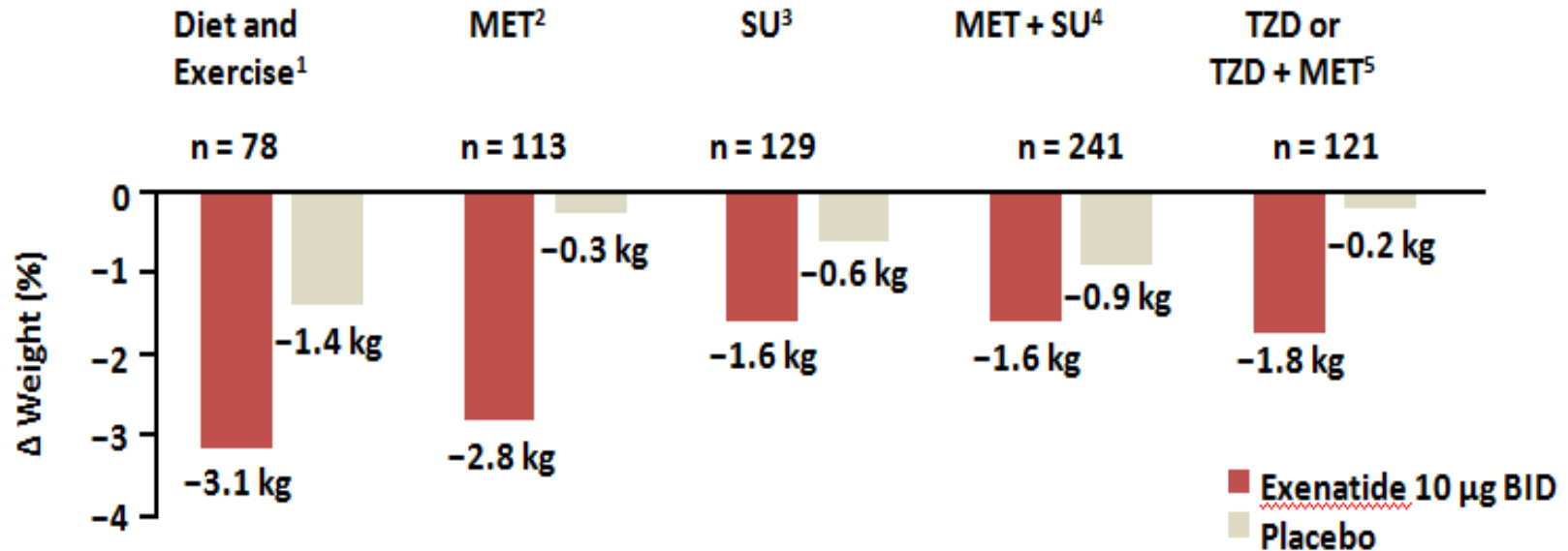
There were no severe hypoglycaemic episodes in this study

Mean±SEM; FAS; NAS; LOCF

FAS, full analysis set; FPG, fasting plasma glucose; IAsp, insulin aspart; IDeg, insulin degludec; Lira, liraglutide; LOCF, last observation carried forward; NAS, non-randomised analysis set; SEM, standard error of the mean

Mathieu et al. Diabetes Obes Metab 2014;DOI:10.1111/dom.12262

Effetto di Exenatide sul peso corporeo



1. Moretto TJ, et al. *Clin Ther.* 2008;30:1448-1460
2. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care.* 2005;28:1092-1100
3. Buse JB, et al. *Diabetes Care.* 2004;27:2628-2635
4. Kendall DM, et al. *Diabetes Care.* 2005;28:1083-1091
5. Zinman B, et al. *Ann Intern Med.* 2007;146:477-485.

Inibitori di SGLT2

Il Rene ed il Glucosio

➤ Filtrazione e riassorbimento del glucosio

- ✓ 180 g di glucosio sono filtrati ogni giorno

- ✓ Virtualmente il glucosio è riassorbito

completamente nel tubulo contorto prossimale e re-immesso nella circolazione

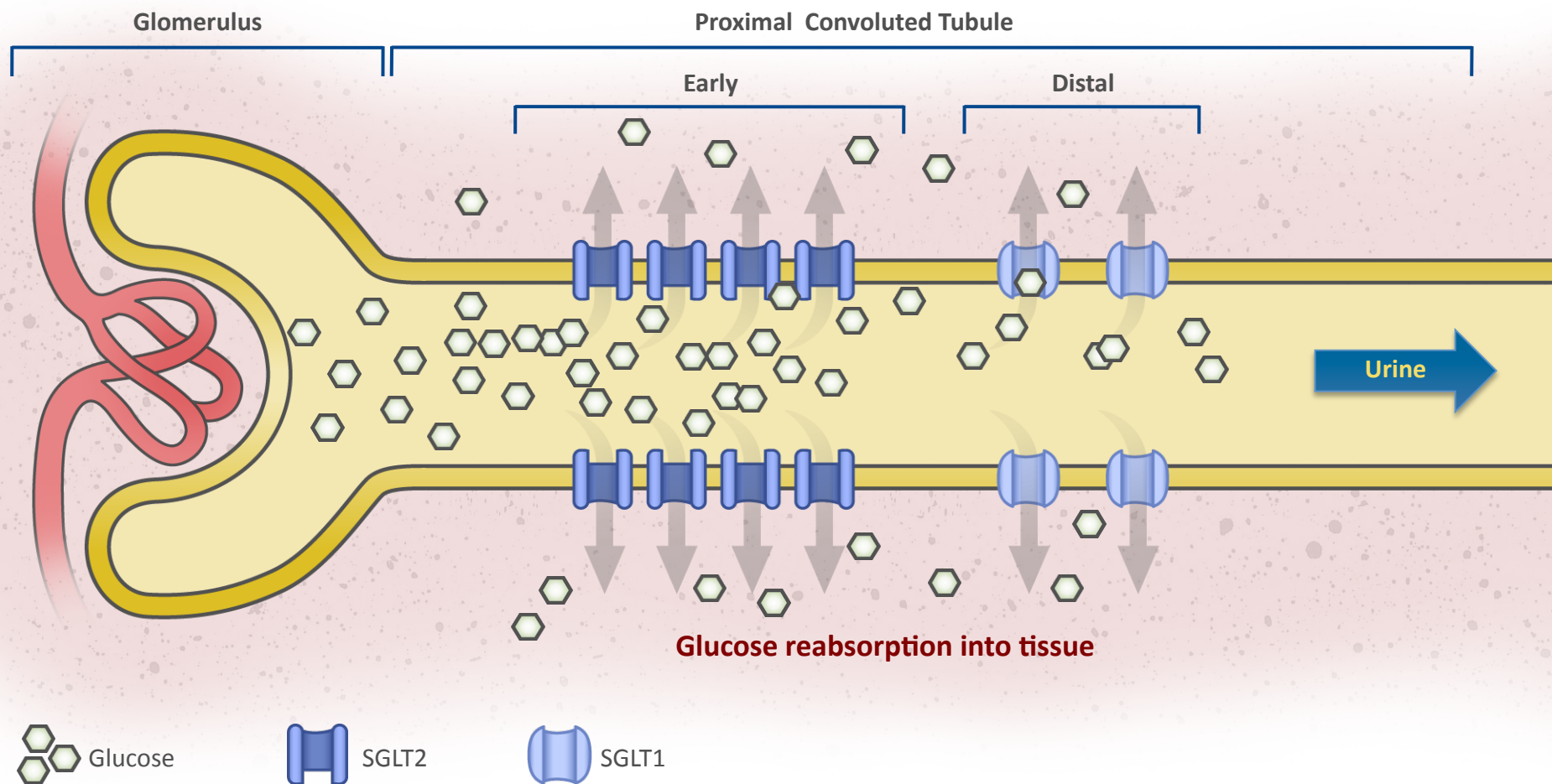
- ✓ SGLT2 riassorbono circa il 90% del glucosio

- ✓ SGLT1 riassorbono circa il 10% del glucosio

Cotrasportatori Sodio-Glucosio

	SGLT1	SGLT2
Sito	Intestino, rene	Rene
Specificità	Glucosio o galattosio	Glucosio
Affinità per il glucosio	Alta $K_m=0.4 \text{ mM}$	Bassa $K_m=2 \text{ mM}$
Capacità di trasporto del glucosio	Bassa	Alta
Funzione	Assorbimento del glucosio e galattosio della dieta Riassorbimento renale del glucosio	Riassorbimento renale del glucosio

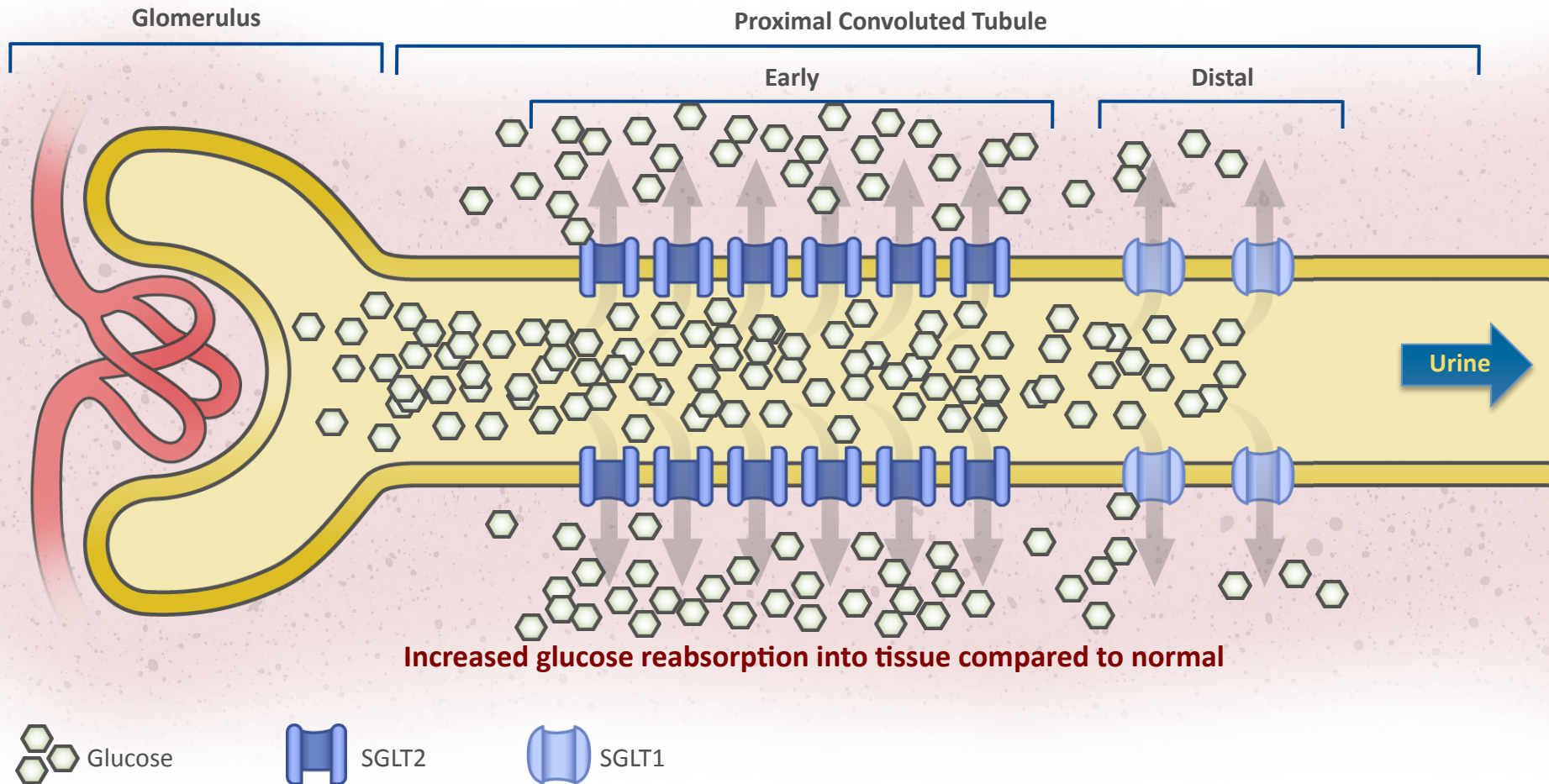
Riassorbimento del glucosio in soggetti non diabetici (Glicemia < 180 mg/dL)



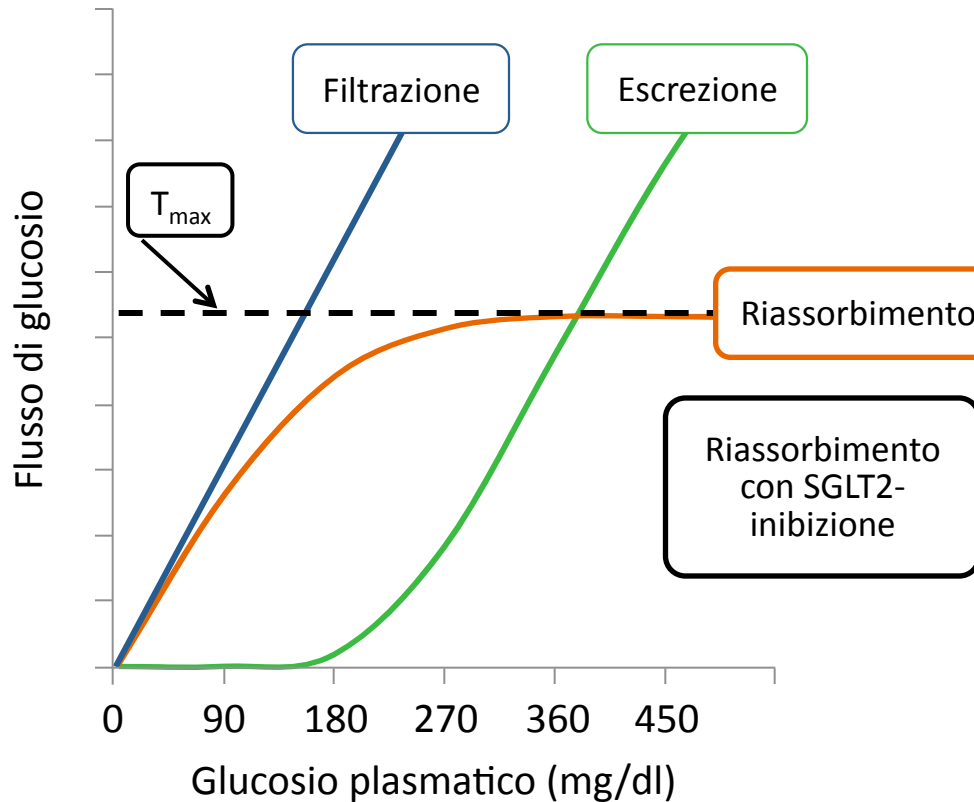
Adapted with permission from Rothenberg PL et al.
SGLT = sodium-glucose linked co-transporter.

Rothenberg PL et al. Poster presented at EASD 2010;
Stockholm, Sweden

Riassorbimento del glucosio in soggetti con T2DM (Glicemia > 180 mg/dL)



Soglia renale del Glucosio



Il riassorbimento di glucosio è aumentato nel T2DM...

...e l'entità del glucosio escreto per una determinata glicemia si riduce

Gli SGLT2 inibitori riducono l'entità del glucosio che può essere riassorbito; in altre parole, abbassano la soglia renale/ T_{max}

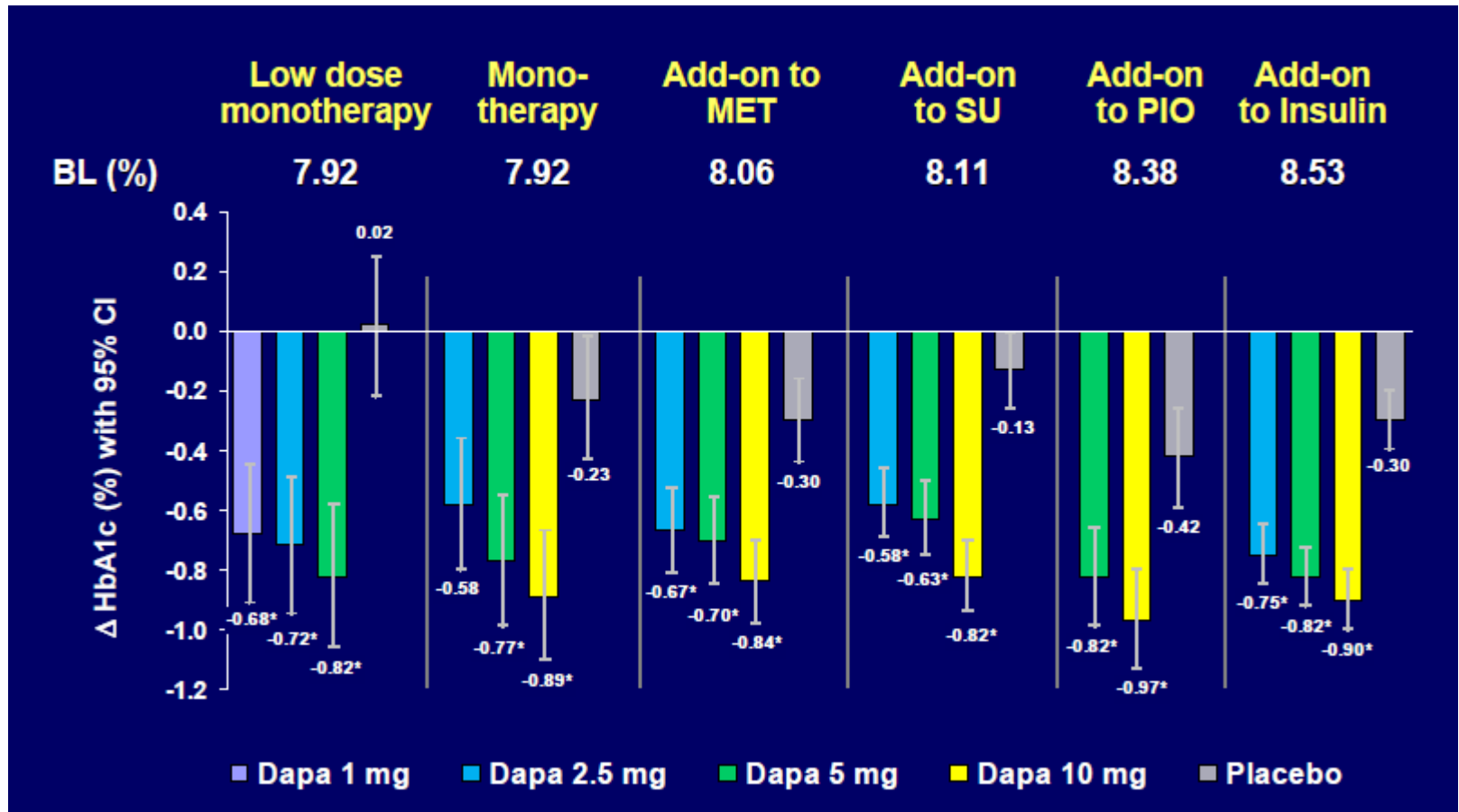
Ciò aumenta l'escrezione di glucosio

T_{max} capacità massima di riassorbimento del glucosio da parte del tubulo renale

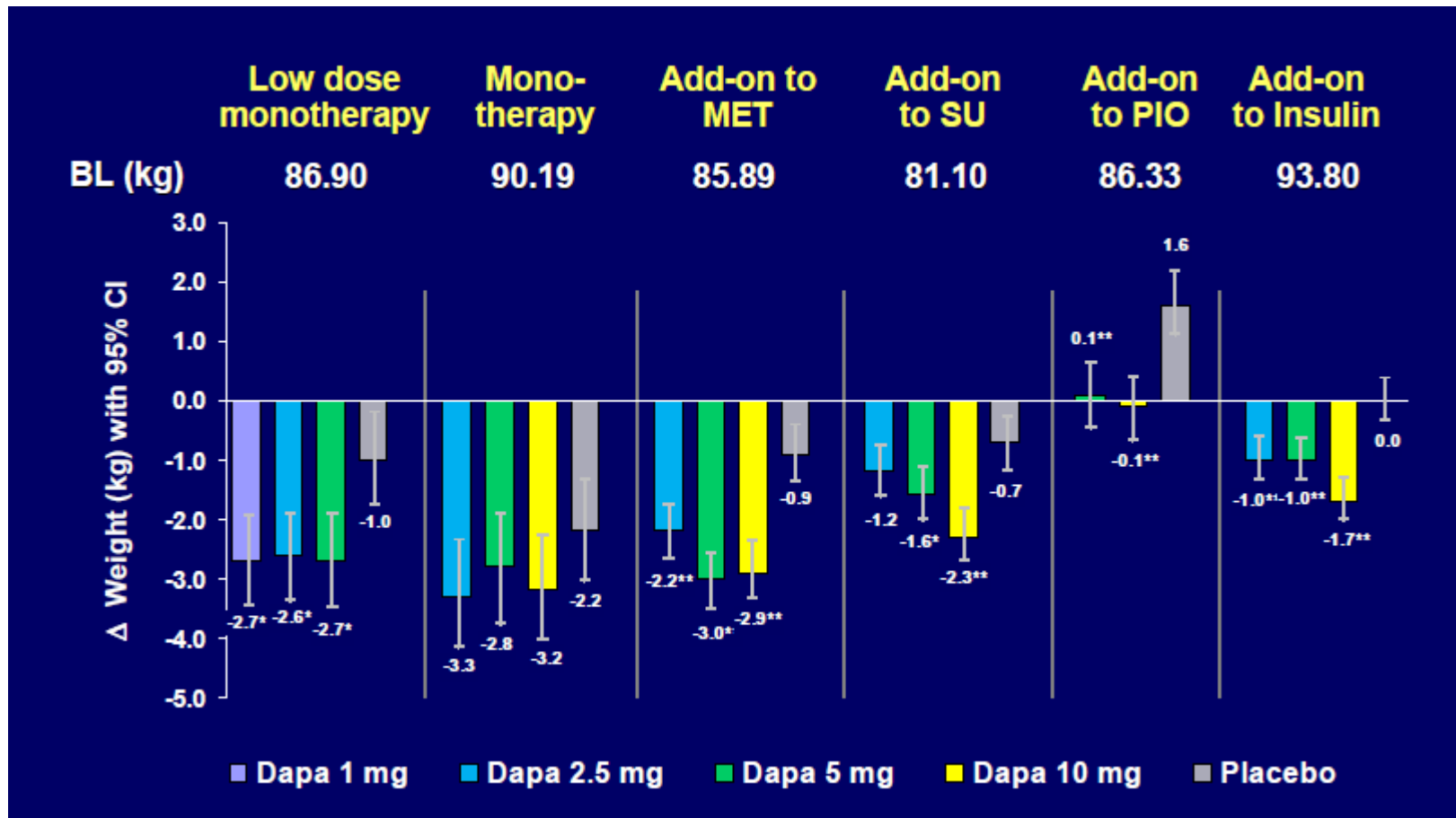
Razionale per l'utilizzo degli inibitori di SGLT2

- SGLT2 è un trasportatore con bassa affinità ed alta capacità responsabile del 90% del riassorbimento del glucosio
- La mutazione del trasportatore SGLT2 (glicosuria renale benigna) è responsabile di una condizione benigna
- L'inibizione del trasportatore SGLT2 ha un meccanismo innovativo in grado di ridurre la iperglicemia aumentando la escrezione del glucosio
- La riduzione della glicemia riduce il danno da glucotossicità
- La inibizione selettiva del trasportatore SGLT2 causa perdita di calorie responsabili della riduzione del peso corporeo
- Il lieve incremento della sodiuria (sempre nell'intervallo di normalità) e la extraminzione per l'effetto osmotico della glicosuria causano riduzione della pressione arteriosa

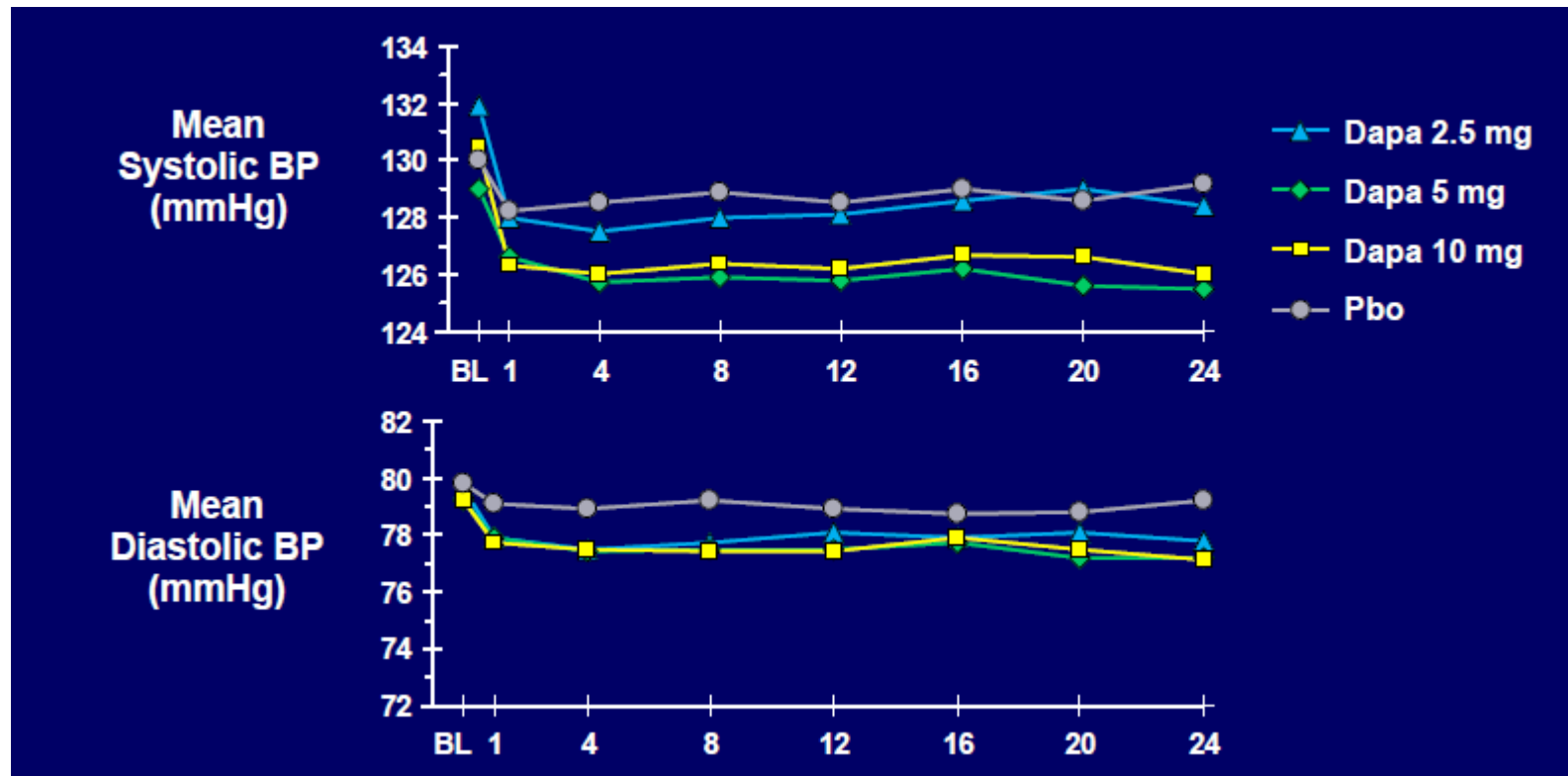
Riduzione dose-dipendente di HbA1c a 24 settimane



Riduzione dose-dipendente del peso a 24 settimane



Variazione della pressione arteriosa a 24 settimane



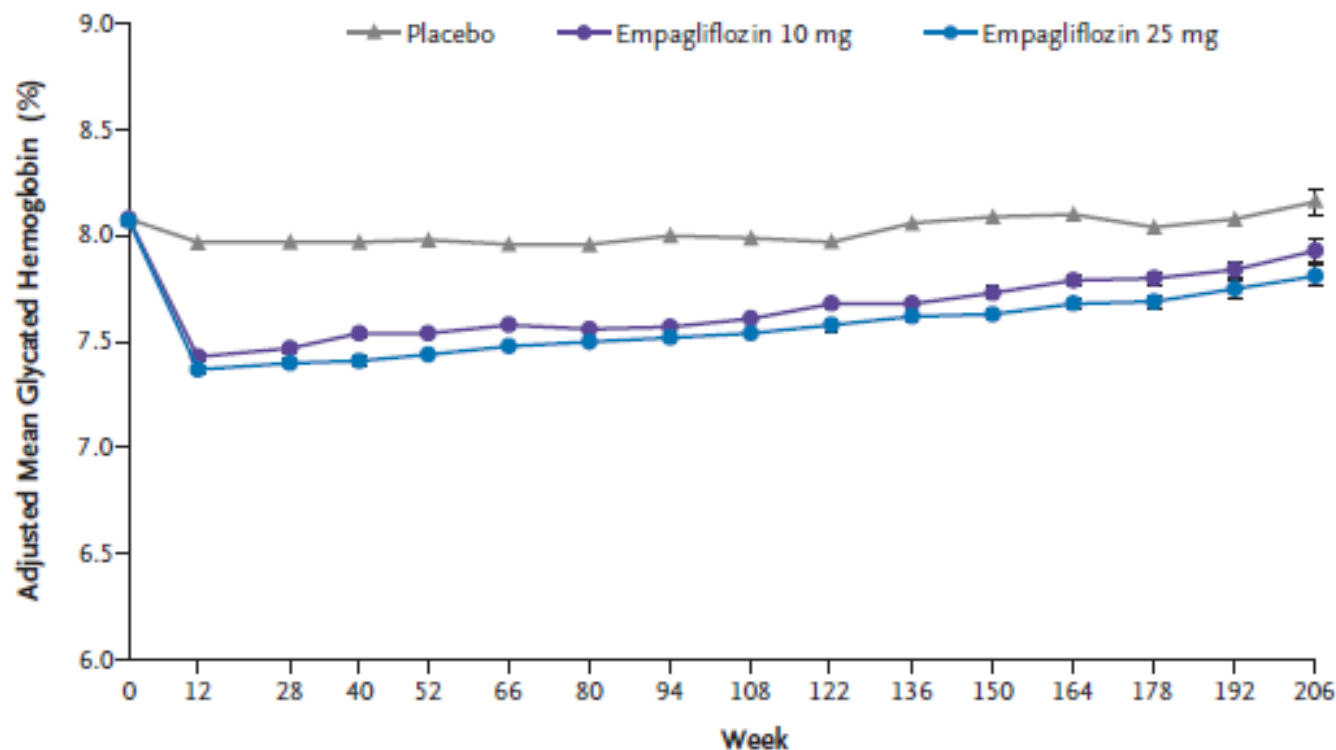
ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,
David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D.,
Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H.,
Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D.,
and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators

Obiettivo primario

- Mortalità da cause cardiovascolari
- Infarto del miocardio non fatale
- Ictus non fatale

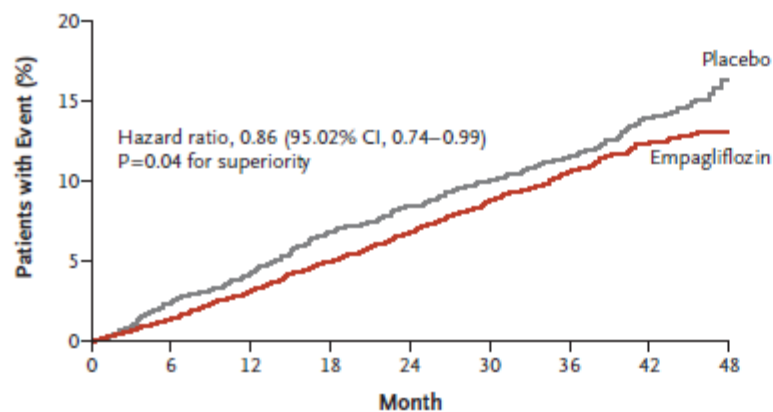


No. at Risk

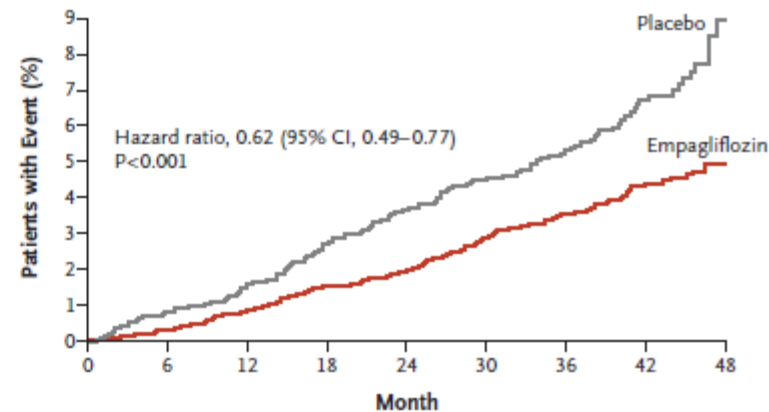
Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

Figure 3. Glycated Hemoglobin Levels.

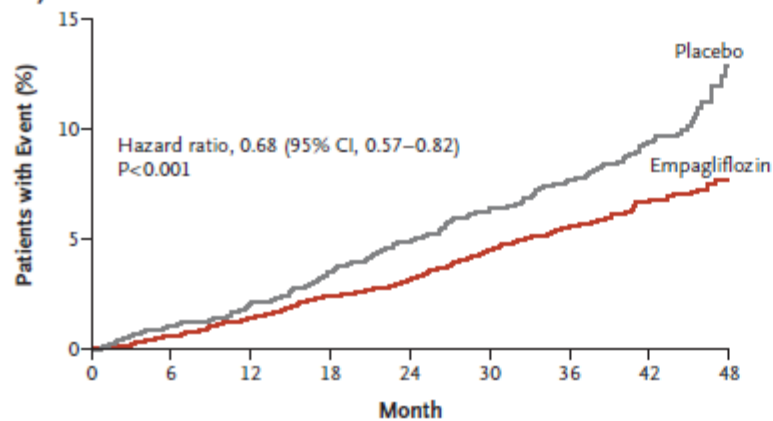
Shown are mean ($\pm$ SE) glycated hemoglobin levels in the three study groups, as calculated with the use of a repeated-measures analysis as a mixed model of all data for patients who received at least one dose of a study drug and had a baseline measurement. The model included baseline glycated hemoglobin as a linear covariate, with baseline estimated glomerular filtration rate, geographic region, body-mass index, the last week a patient could have had a glycated hemoglobin measurement, study group, visit, visit according to treatment interaction, and baseline glycated hemoglobin according to visit interaction as fixed effects.

A Primary Outcome**No. at Risk**

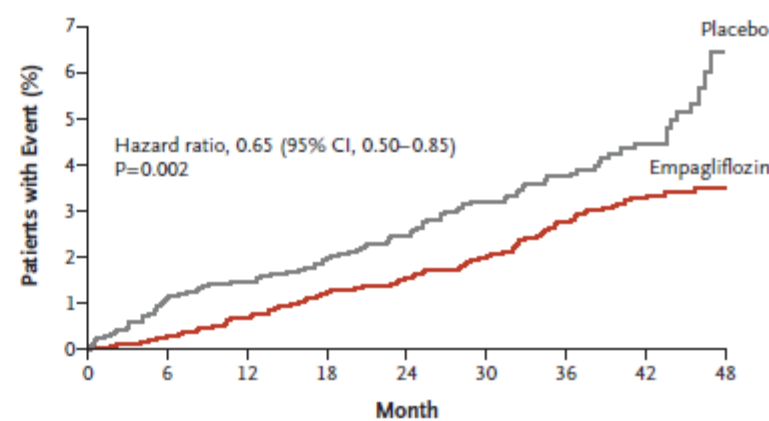
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

B Death from Cardiovascular Causes**No. at Risk**

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

C Death from Any Cause**No. at Risk**

Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

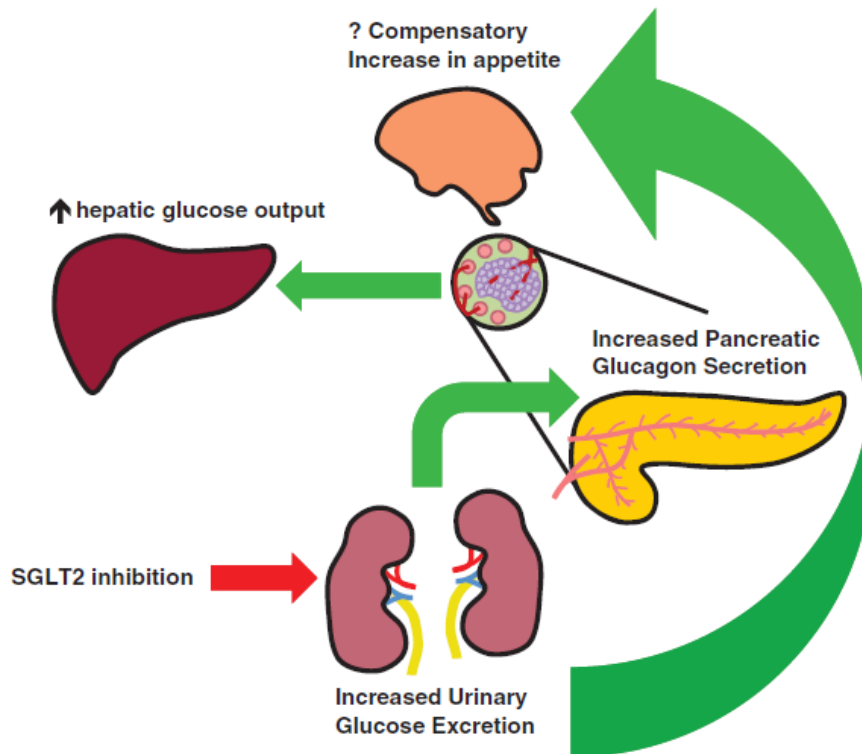
D Hospitalization for Heart Failure**No. at Risk**

Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Figure 1. Cardiovascular Outcomes and Death from Any Cause.

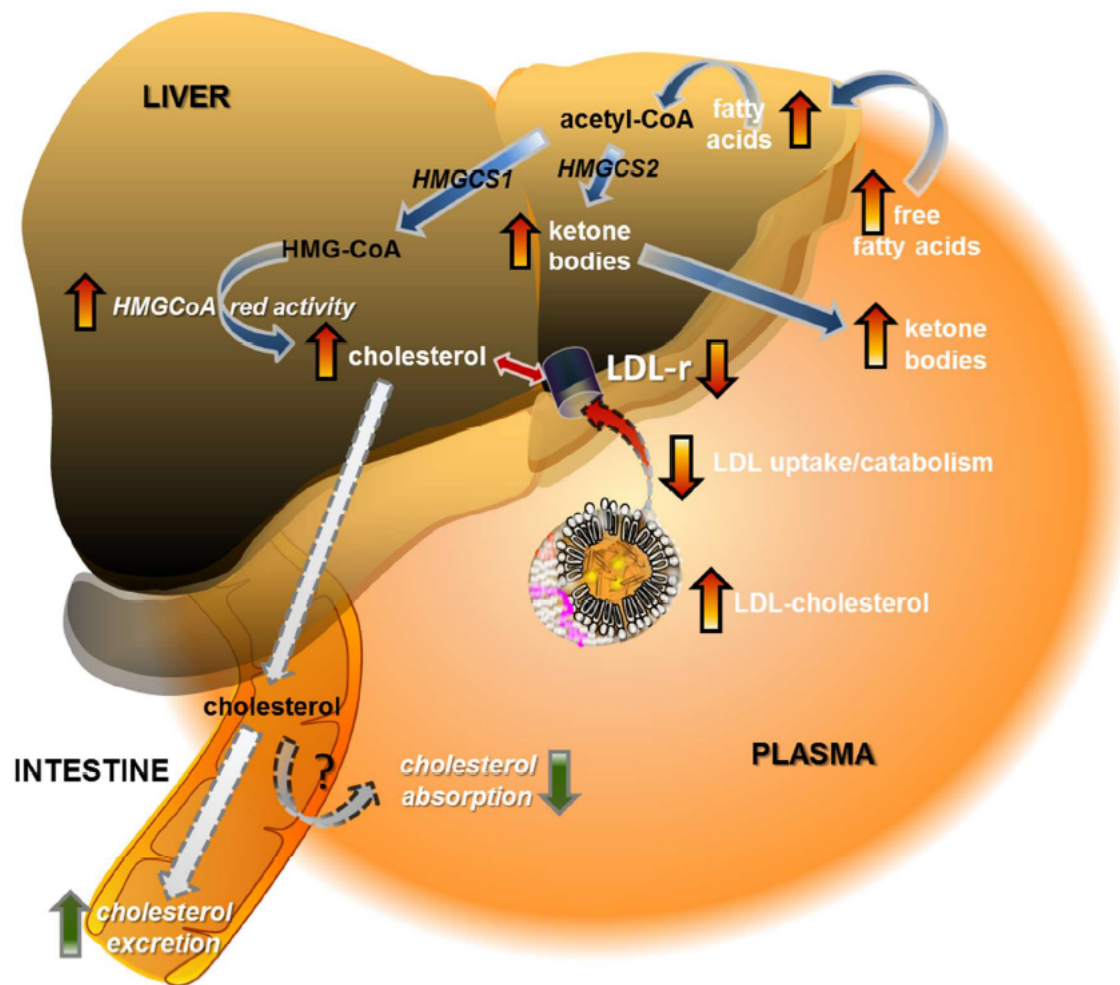
Shown are the cumulative incidence of the primary outcome (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) (Panel A), cumulative incidence of death from cardiovascular causes (Panel B), the Kaplan–Meier estimate for death from any cause (Panel C), and the cumulative incidence of hospitalization for heart failure (Panel D) in the pooled empagliflozin group and the placebo group among patients who received at least one dose of a study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.

Adattamenti metabolici compensatori alla inibizione di SGLT2



Energy balance	• ?increase in energy intake • ?Decrease in energy expenditure
Substrate utilisation	• Decrease in glucose oxidation • Increase in lipid oxidation • Fall in tissue glucose disposal • Improvement in insulin stimulated tissue glucose uptake
Glucoregulatory hormones and glucose	• Decrease in insulin • Increase in glucagon • Decrease in plasma glucose • Increase in endogenous glucose

Aumento del colesterolo LDL secondario a inibizione di SGLT2



Conclusioni

- I meccanismi che regolano il bilancio energetico sono solo in parte noti
- Alcuni trattamenti interferiscono in modo importante con il bilancio energetico, e possono indurre adattamenti metabolici potenzialmente in grado di limitarne l'efficacia.